

532114

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/037256 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61K 31/444, 31/4164, 31/341, 31/426, A61P 1/04

(FR). INABA, Yoshio [JP/JP]; 2-2-6 Nihonbashi-Honcho,
Chuo-Ku, Tokyo 103-8405 (JP).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003124

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabi-
net Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann,
F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

21 octobre 2003 (21.10.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/13114 21 octobre 2002 (21.10.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
NEGMA GILD [FR/FR]; Immeuble Strasbourg, Avenue
de l'Europe, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR). **MIT-
SUBISHI PHARMA CORPORATION** [JP/JP]; 2-2-6
Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku, Tokyo 103-8405 (JP).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **SCHUTZE**,
François [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860
SAINT-NOM-LA-BRETECHE (FR). **CHARBIT, Suzy**
[FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRETEIL
(FR). **FICHEUX, Hervé** [FR/FR]; 26bis, boulevard de
Strasbourg, F-94130 NOGENT-SUR-MARNE (FR).
HOMERIN, Michel [FR/FR]; 9, Villa des Roseraies,
F-91080 COURCOURONNES (FR). **TACCOEN, Alain**
[FR/FR]; 9, Avenue de Villiers, F-78150 LE CHESNAY

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMBINING TENATOPRAZOLE AND A HISTAMINE H2-RECEPTOR
ANTAGONIST

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ASSOCIANT LE TENATOPRAZOLE ET UN ANTAGONISTE DES RE-
CEPTEURS H2 A L'HISTAMINE

(57) Abstract: The invention relates to a novel pharmaceutical combination. The inventive pharmaceutical composition, which is
intended for the treatment of pathologies linked to gastric hyperacidity, comprises a combination of tenatoprazole and one or more
histamine H2-receptor antagonists selected from cimetidine, ranitidine, famotidine and nizatidine. The invention is suitable for the
treatment of duodenal and gastric ulcers and the symptoms of, and lesions caused by, gastroesophageal reflux.

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle association pharmaceutique. La composition pharmaceutique, pour le traitement
des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, comporte en combinaison le ténatoprazole et un ou plusieurs antagonistes des récep-
teurs H2 à l'histamine choisis parmi la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine. Application notamment au traitement
des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

WO 2004/037256 A1

**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ASSOCIANT LE TÉNATOPRAZOLE
ET UN ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS H2 À L'HISTAMINE**

La présente invention concerne une nouvelle association médicamenteuse, et plus particulièrement une nouvelle composition pharmaceutique combinant un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine et le ténatoprazole, pour le traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, et plus particulièrement des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions liés au reflux gastro-oesophagien.

Dans les traitements des troubles digestifs tels que la dyspepsie, l'hyperacidité gastrique, la gastrite, etc, on cherche généralement à éliminer l'acide gastrique qui est responsable de la dégradation de la muqueuse gastrique. Divers médicaments tels que des antiacides, des antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, et des inhibiteurs de la pompe à protons, ont été utilisés dans ces traitements.

Ainsi, les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine sont couramment utilisés pour le traitement des affections liées à une hypersécrétion d'acide gastrique, par exemple pour le traitement des ulcères gastriques car ils inhibent la sécrétion d'acide gastrique. L'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine peut être choisi parmi les produits bien connus comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, etc.

Les inhibiteurs de la pompe à protons se sont aussi révélés utiles pour le traitement des ulcères gastriques. Le premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 005.129, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres inhibiteurs de la pompe à protons, on peut citer le rabéprazole, le pantoprazole, ainsi que le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Le ténatoprazole présente une structure analogue, mais du type

imidazo-pyridine. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

5 L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est
10 insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588, ainsi que ses propriétés inhibitrices de l'ATPase ($H^+ + K^+$) et de la sécrétion
15 d'acide gastrique.

Diverses associations de principes actifs appartenant à ces catégories ont aussi été envisagées pour tenter d'améliorer les effets pharmacologiques ou pour atténuer des effets secondaires connus. Par exemple, le brevet US 6.090.412 décrit
20 une composition pharmaceutique pour administration orale associant un antagoniste des récepteurs H_2 à l'histamine tel que la famotidine, avec au moins deux antiacides usuels tels que l'hydrogénocarbonate de sodium et l'hydroxyde de magnésium, qui ont un fort pouvoir de neutralisation, et un gel
25 d'hydroxyde d'aluminium qui a un faible pouvoir de neutralisation. Le brevet FR 2.656.528 décrit l'association de la cimétidine et d'un agent antimuscarinique, la pirenzépine, qui est présentée comme diminuant les effets secondaires de la cimétidine.

30 Une étude a montré qu'il pourrait être utile d'administrer de l'oméprazole deux fois par jour et de la ranitidine le soir à des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien (Peghini PL, Katz PO, Castell DO, "Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a control
35 study in normal subjects" Gastroenterology (1998) 115(6):1335-

9) mais d'autres études indiquent qu'un traitement comprenant l'administration d'oméprazole matin et soir était supérieur à un traitement complétant l'administration d'oméprazole par celle de ranitidine (Cross LB, Justice LN, "Combination of
5 drug therapy for gastroesophageal reflux disease", Ann. Pharmacother. (May 2002) 36(5):912-6). Compte tenu de ces résultats, on peut donc penser que l'association d'un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine et d'un inhibiteur de la pompe à protons ne présente pas d'avantage particulier,
10 sans doute en partie en raison de la faible demi-vie d'élimination de ces derniers.

Au contraire, les études réalisées par la demanderesse ont montré que l'association d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons, le ténatoprazole, et d'un antagoniste des
15 récepteurs H2 à l'histamine procure des effets inattendus par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons et aux antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, utilisés isolément ou en association. Plus particulièrement, il a été montré que l'association du ténatoprazole et d'un ou plusieurs
20 antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine procure un contrôle de l'acidité gastrique bien supérieur à celui de chacun des composants utilisés isolément, et permet notamment de traiter efficacement des patients souffrant de symptômes de reflux gastro-oesophagien et réfractaires au traitement
25 classique par un inhibiteur de la pompe à protons.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique associant un inhibiteur de la pompe à protons spécifique, le ténatoprazole, et un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine.

30 La présente invention a aussi pour objet une composition pharmaceutique pour administration par voie orale, comprenant du ténatoprazole et un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, sous une forme adaptée au traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique,

notamment des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

L'invention a encore pour objet l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine pour le traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, notamment des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que l'utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, notamment des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

Suivant l'invention, le ténatoprazole peut être utilisé sous forme libre ou sous forme de sel, et par exemple de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

L'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine utilisé dans la composition de l'invention peut être choisi parmi la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine.

Le rapport en poids du ténatoprazole à l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine peut être compris entre 1:30 et 1:2, et de préférence entre 1:20 et 1:5, ce rapport pouvant varier suivant l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine choisi.

Des études antérieures ont montré que, à la fois chez des patients souffrant de symptômes de reflux gastro-oesophagien et chez des volontaires sains, environ 70% d'entre eux avaient un pic nocturne d'acidité, c'est-à-dire un pH inférieur à 4 pendant une durée d'au moins une heure au cours de la période nocturne entre 22 h et 6 h. On sait aussi que la gravité des lésions de la muqueuse de l'œsophage est liée à la durée de l'exposition au pH gastrique inférieur à 4.

Les nouvelles études effectuées ont montré que ces symptômes peuvent être traités efficacement avec une composition conforme à la présente invention, associant le ténato-

prazole et un antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine, et que cet avantage résulte d'une forme d'activité spécifique du ténatoprazole complétant celle de l'antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine.

En effet, le ténatoprazole se distingue des autres inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les expérimentations effectuées par la demanderesse.

Ainsi, l'étude de phase I chez des individus de type caucasien (n=8 par groupe) a permis de montrer l'influence de différentes doses de ténatoprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de ténatoprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C _{max} (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T _{max} (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T _{1/2} (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

C_{max} concentration maximale

T_{max} temps pour obtenir la concentration maximale

T_{1/2} temps de demi-vie d'élimination

AUC_{0-t} aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises

entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et entre 5 et 9,2 heures après 7 jours d'administration, selon la dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale. De plus, quelles que soient les conditions d'administration, unique ou répétée, les valeurs de C_{max} , AUC_{0-t} et AUC_{0-inf} augmentent de manière linéaire. La valeur de AUC_{0-inf} est calculée par extrapolation.

10 Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà été faite par Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet, 15 différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée 20 de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.

L'étude pharmacocinétique réalisée par la demanderesse a montré que, grâce aux propriétés pharmacocinétiques inattendues exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer 25 au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps suffisamment longue pour répondre aux deux critères précités.

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui 30 confère une plus longue présence au niveau des sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique prolongé dans le temps. Les expérimentations montrent ainsi que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notablement plus élevé que celui des 35 autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de

l'utiliser dans des pathologies où les médicaments actuels sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien, ainsi que des ulcères gastriques et duodénaux.

5 Aussi, lorsqu'il est associé à un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine, tel que la cimétidine et la ranitidine, de préférence par administration le soir au coucher, le ténatoprazole, par comparaison avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons, procure un avantage
10 significatif en ce qui concerne la suppression de l'acidité gastrique, et par conséquent permet une action efficace sur le pic nocturne d'acidité gastrique ainsi que sur les symptômes nocturnes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, auquel il procure un soulagement important, même
15 chez les patients réfractaires aux traitements classiques par des inhibiteurs de la pompe à protons usuels tels que l'oméprazole.

La composition de l'invention procure aussi un avantage sensible dans le traitement à la demande des symptômes du
20 reflux gastro-oesophagien, indication où le volume de la prise de médicaments usuels doit être relativement important pour parvenir à une durée d'effet thérapeutique acceptable, contrairement à la présente invention.

La composition de la présente invention peut être
25 administrée sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. On peut utiliser par exemple des formulations de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole et l'antagoniste des
30 récepteurs H2 à l'histamine comme principes actifs, ou encore des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole associé à un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine, avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Les doses unitaires peuvent contenir entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 40 et 400 mg d'antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine, en particulier la ranitidine ou la cimétidine.

5 A titre d'exemple, une formulation appropriée de gélule est indiquée ci-dessous :

Ténatoprazole	20 mg
Ranitidine	200 mg
excipients	q.s.p. 300 mg

10 La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, pour 200 à 400 mg de ranitidine.

15 Par exemple, un traitement des symptômes nocturnes du reflux gastro-oesophagien peut consister en l'administration de 1 à 2 comprimés contenant chacun 20 mg de ténatoprazole et 300 mg de ranitidine, chaque soir pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 10 semaines, dans le cas
20 d'un traitement d'attaque ou d'entretien.

Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en
25 outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration, par semaine, d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg de ténatoprazole associé à 20 à 300 mg d'antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine par exemple la ranitidine ou la cimétidine.

L'étude de cas cliniques décrite ci-après a mis en
30 évidence l'efficacité de la composition de l'invention.

Tableau 2

Traitement de patients avec symptômes de reflux
gastro-oesophagien

Age/Sexe	Symptôme prédominant	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
47/M	b.n.	8 semaines	++	+++
47/F	b.n.	8 semaines	+++	+++
39/F	b.n.	4 semaines	++	+++
32/F	b.n.	8 semaines	+++	++
45/M	b.n.	8 semaines	+++	+++
50/F	b.n.	8 semaines	+++	++
34/M	b.n.	4 semaines	+++	+++
38/F	b.n.	8 semaines	++	+++
46/M	b.n.	8 semaines	+++	+++

b.n.: brûlures nocturnes

Les symboles +, ++ et +++ identifient une évolution du symptôme et une tolérance de valeur moyenne, favorable, et
5 très favorable, respectivement.

Le traitement consiste en une administration quotidienne, au coucher, d'un comprimé dosé à 20 mg de ténatoprazole et 300 mg de ranitidine. Le tableau 2 ci-dessus montre que le traitement est parfaitement toléré dans 7 cas sur 9 et bien
10 toléré dans les deux autres, et que l'évolution constatée des symptômes a été généralement très favorable.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour le traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte en combinaison un ou plusieurs antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine et le ténatoprazole.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine est choisi parmi la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine.

10 3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le rapport en poids du ténatoprazole à l'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine est compris entre 1:30 et 1:2.

15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient entre 10 et 60 mg de ténatoprazole et entre 40 et 400 mg d'antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.

5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est sous forme de sel de potassium, de magnésium, de sodium ou de calcium.

20 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme pour administration orale ou parentérale.

25 7. Utilisation combinée du ténatoprazole et d'au moins un antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique.

30 8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des ulcères gastriques et duodénaux, et des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/03124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/444 A61K31/4164 A61K31/341 A61K31/426 A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UCHIYAMA ET AL.: "The long lasting effect of TU-199 a novel H ⁺ ,K ⁺ -ATPase inhibitor on gastric acid secretion in dogs" J. PHARM. PHARMACOL., vol. 51, 1999, pages 457-464, XP008018962 page 463, column G, line 25 - line 28 page 463, column D, line 44 - line 46 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2004

Date of mailing of the international search report

08/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifilieff-Riolo, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/03124

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/444 A61K31/4164 A61K31/341 A61K31/426 A61P1/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

☒ Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	UCHIYAMA ET AL.: "The long lasting effect of TU-199 a novel H ⁺ ,K ⁺ -ATPase inhibitor on gastric acid secretion in dogs" J. PHARM. PHARMACOL., vol. 51, 1999, pages 457-464, XP008018962 page 463, colonne G, ligne 25 - ligne 28 page 463, colonne D, ligne 44 - ligne 46	1-8

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Trifillieff-Riolo, S